

Policitemia Rubra Vera

A propósito de un caso clínico

Juan Fco. Rodríguez García

Resumen. Ante el hallazgo de una poliglobulia, iniciamos un estudio de las posibles causas, con el fin de efectuar el diagnóstico diferencial, lo cual nos conduce a valorar el estado de hidratación en primer lugar y posteriormente aquellas patologías que provocan de forma secundaria estados poliglobúlicos o policitémicos. Se muestra el protocolo de exploración clínica y diagnóstico, la evolución del caso en el tiempo y la conclusión de que se trata de un caso de Policitemia Rubra Vera.

Palabras Clave: Policitemia; Eritropoyetina; Perro.

Correspondencia:

Juan Fco. Rodríguez García,
Centro Policlínico Veterinario Raspeig,
C/ Ancha de Castellar 28,
San Vicente de Raspeig (Alicante).

Abstract

When a policitemic dog is found, a study of the possible causes is undertaken to make the differential diagnosis, which lead us to evaluate the water balance in first place, and further, all of the different pathologies that might cause, as a side effect, policitemic or poliglobulic conditions.

The clinic exploration and diagnostic protocol is shown, case evolution and the conclusion of being a case of Policitemia Rubra Vera.

Key Words: Policitemia; Eritropoyetina; Dog.

Introducción

El aumento en el número de glóbulos rojos circulantes, más de $8,5 \times 10^6$ por mm^3 , es una condición clínica a la que se denomina con el nombre de Policitemia, generalmente asociado a un incremento en la cantidad de hemoglobina y del valor hematocrito⁽¹⁾.

Como consecuencia de ello, hay un aumento de la viscosidad de la sangre, que impide que, en situaciones de requerimiento de mayor aporte sanguíneo a los tejidos, aumente la velocidad de flujo paralelamente a las necesidades de O_2 .

Poliglobulias relativas

No hay aumento real en la masa de glóbulos rojos. Son debidas a la deshidratación. La masa total de eritrocitos es normal, pero por estar el volumen plasmático disminuido, el número de hematíes por unidad de volumen de sangre, está aumentado. La concentración de proteínas plasmáticas está aumentada paralelamente.

Cualquier pérdida de fluidos corporales, bien sea mediante el vómito, diarrea o privación de agua, conducen a una hemoconcentración; así como el paso aumentado de fluidos del espacio intravascular al extravascular; como ocurre en las quemaduras extensas y shock anafiláctico, en los que hay un aumento de la permeabilidad vascular. Como origen de una poliglobulia pasajera está la contracción esplénica, que ocurre a veces en perros muy excitados en el momento de la toma de la muestra de sangre, llegando a aumentar el valor hematócrito entre un 10 y un 15 por ciento sobre el valor normal⁽²⁾. Algunas razas de perros, como el galgo, a menudo tienen un valor hematócrito alrededor del 60%⁽³⁾. También el enrarecimiento del O_2 ambiental provoca un incremento en el valor hematócrito del 15 al 20%, como ocurre en perros que viven a grandes alturas⁽⁴⁾.

Poliglobulias secundarias

Hay un aumento en el número de hematíes circulantes debido a un incremento de su producción por una mayor síntesis de Eritropoyetina (EP).

Poliglobulias primitivas o primarias

Sólo hay unos pocos casos descritos fuera de nuestras fronteras. Hay aumento de la masa globular sin aumento de síntesis de EP. Es un desorden mieloproliferativo.

Tipos de Poliglobulias	{	- Relativas	{	- Primarias
		- Absolutas		- Secundarias

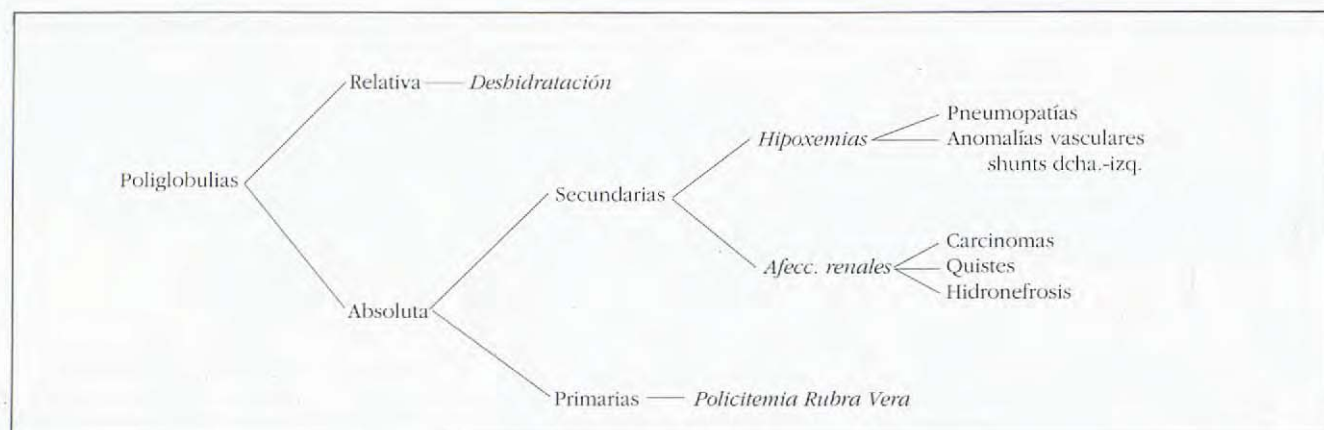


Figura 1

El hecho diferencial y determinante de una policitemia secundaria es el aumento de la producción de eritrocitos, siempre desencadenado por un aumento en la síntesis de EP.

La EP es el regulador fisiológico primario de la Eritropoyesis, tanto en el sujeto sano como en el anémico. La EP es una glicoproteína que contiene ácido siálico, con un peso molecular de 60.000 a 70.000, siendo muy estable al calor. La cantidad de EP está regulada por la relación entre el abastecimiento y la demanda de oxígeno⁽⁵⁾.

La EP actúa sobre la célula pluripotencial primaria de la médula ósea, induciéndola a diferenciarse como Rubrocito.

El riñón juega un papel determinante en la producción de EP. Como respuesta a la anoxia, el riñón es estimulado a producir Eritrogenina (Factor Eritropoyético Renal). Este factor es el que activa la Eritropoyetina Inactiva o Eritropoyetinógeno, de origen hepático. Es esta EP activada la que finalmente actúa sobre la Eritropoyesis. En el perro, el riñón es la única fuente de Eritrogenina⁽⁶⁾. La Eritropoyetina no tiene especificidad de especie, siendo capaz de inducir la formación de EP activada en cualquier especie, sean estos humanos, ratas, perros, cerdos u ovinos⁽⁷⁾.

La Policitemia primitiva o Policitemia Rubra Vera (PRV) consiste en un trastorno mieloproliferativo de etiología desconocida. Existe una hiperproducción de eritrocitos de morfología y vida media normales. En el hombre se acompaña comúnmente de leucocitosis y trombocitosis, que en algunos casos desemboca en mielofibrosis o leucemia blástica aguda. El diagnóstico de PRV requiere demostrar un aumento absoluto en el volumen sanguíneo de eritrocitos, asociado con una saturación de O₂ en sangre arterial no menor del 90% y a unos niveles de EP sérica no aumentados por encima de los valores normales⁽⁸⁾.

La médula ósea en los perros está generalmente hiperplásica, aunque no siempre, estando la relación mie-loide/eritroide dentro de los valores normales. Algunos autores creen que se le debería llamar "Eritrocitosis Primaria" por las diferencias con el síndrome humano⁽⁹⁾. En la PRV se da también la posibilidad de que exista una eritropoyesis extramedular⁽¹⁰⁾.

Caso clínico

En el caso clínico de nuestro interés se trata de una perra labrador, de cuatro años de edad y veinticinco kilos de peso, que desde 2 años atrás venía padeciendo crisis de ataxia locomotora, trastornos visuales y neurológicos que se traducían en golpearse contra objetos que aparentemente no reconocía. Estas crisis se manifestaban generalmente después de pequeños esfuerzos, como eran el subir unas escaleras o tras unas cortas carreras. Según su propietario, el animal era demasiado tranquilo y apático. También nos relató que bebía y orinaba más de lo normal.

En una primera exploración clínica, la conjuntiva palpebral (Fig. 1), mucosa oral y vaginal, aparecían fuertemente coloreadas, en un tono rojo ladrillo. Los vasos episclerales estaban dilatados.

La auscultación no reveló ninguna connotación de especial interés.

La temperatura rectal era de 38,5 °C.

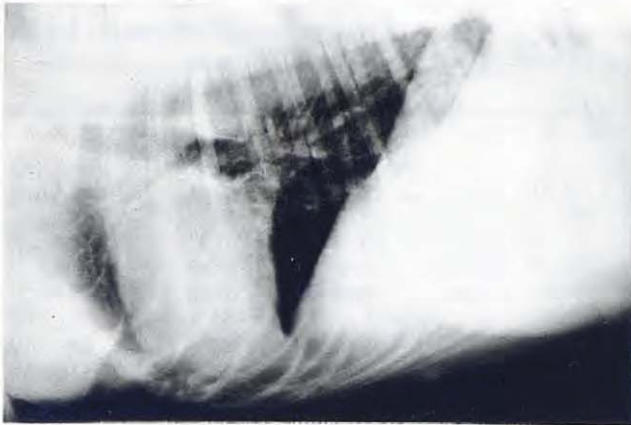


Figura 2



Figura 3



Figura 4

Velocidad desenroscamiento: 50 mm/sg.

Sensibilidad: 1 cm = 1mV

La piel se mostraba elástica, sin signos de deshidratación.

El protocolo de la exploración clínica incluyó:

- Radiografías torácicas y abdominales.
- Electrocardiograma.
- Análisis de sangre: hemograma y bioquímica.
- Análisis de orina.
- Valoración de médula ósea.
- Gasometría.
- Determinación del nivel de EP sérica.

La radiografía torácica (Fig. 2), muestra unos campos pulmonares radiodensos, debido a la mayor opacificación de los trayectos vasculares.

En la radiografía abdominal se observa discreta esplenomegalia (Fig.3)

El ECG estaba dentro de la más absoluta normalidad. Se muestra la derivación II (Fig.4)

El *análisis de sangre* incluyó:

- Hemograma (Tabla I).
- Perfil bioquímico (Tabla II).
- Proteinograma (Tabla II).

En los hemogramas, el conteo de hematíes fue realizado en cámara de Newbauer.

El hematocrito se obtuvo en una microcentrífuga.

El *análisis de orina* dio los siguientes resultados:

- Color: Amarillo claro
- Sangre: ++ (hemoglob.)
- pH: 7
- Proteínas: ++
- Glucosa: Neg.
- Sedimento: Ausencia de células anormales
- Cuerpos cet: Neg.
- Bilirrubina: +
- Urobilinógeno: Neg.
- Leucocitos: Neg.
- Nitritos: Neg.
- Densidad: 1.010 g/l

Gasometría

Se realizó en sangre arterial, en muestra obtenida de la arteria femoral, sobre heparina-litio. Resultados:

-pO₂.....93,5 mm Hg
 -pCO₂.....35 mm Hg
 -CO₃H-...27 mEq/L
 -pH.....7,49

Valores de referencia⁽¹⁾

pO₂.....85 - 95 mm Hg
 pCO₂.....40 - 60 mm Hg
 CO₃H-.....17 - 24 mEq/L
 pH7,31 - 7,42

Tabla I. Evolución del hemograma

	12 Feb.	16 Feb.	18 Feb.	20 Feb.	22 Feb.	25 Feb.	29 Feb.	1 Mar.	10 Mar.	30 Mar. Extrac. 600 cc	14 Mayo Extrac. 900 cc	21 Jun.				
Hematíes (x 10 ⁶ /mm ³)	12,8	11,6	10,5	---	---	---	7,3	---	7,5	8,4	9,8	8,6				
Hb (gr/dl)	28,24	26,14	24	21,3	19,23	17,13	16,03	14,69	17,2	20	22,83	20,36				
Ht. (%)	82	76	70	63	57	51	48	44	50	58	66	59				
VCM (μ ²)	64	65,5	66,6	---	---	---	65,7	---	66,6	69	67,3	68,6				
CHCM (gr/dl)	34,43	34,39	34,28	33,8	33,73	33,58	33,39	33,38	34,40	34,48	34,59	34,50				
RGB/mm ³	10.400	8.200	7.800	8.000	7.600	7.000	6.400	6.600	7.200	7.900	6.800	7.200				
Neutrófilos:																
-Cayados	1.248	12		560	7		448	7	144	2	553	7	476	7	648	9
-Segment.	6.448	62		5.600	70		4.096	64	2.880	40	3.318	42	3.332	49	3.960	55
Linfocitos	1.664	16		1.120	14		1.280	20	2.736	48	2.686	34	2.108	31	1.800	25
Monocitos	312	3		240	3		128	2	72	1	395	5	68	1	72	1
Eosinófilos	728	7		480	6		448	7	1.368	19	948	12	816	12	720	10
Basófilos	0	0		0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	142	150		138			196		215	180	212	236				
Prot. Tot. (gr/dl)	6,6	6,4	6,2	5,2	5,5	5,8	5,6	5,5	5,9	6,8	6,6	6,4				

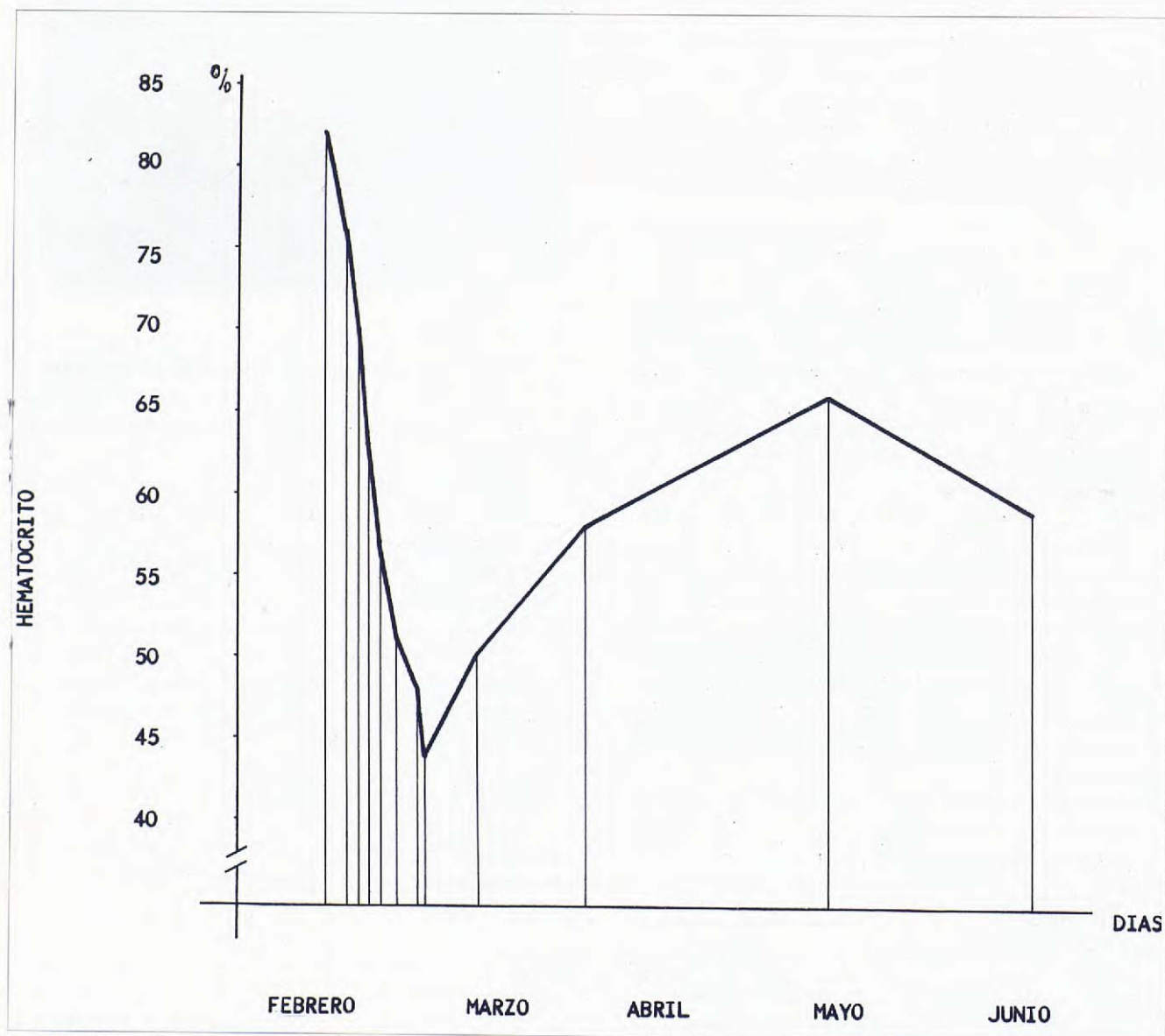


Fig. 5. Evolución del hematocrito.

Tabla II. Resultados del perfil bioquímico y proteinograma del primer análisis efectuado.

<i>Bioquímica</i>		<i>Proteinograma</i>	
Creatinina	0,9 mg/dl	Proteína total	6,6 gr/dl
Urea	36 mg/dl	Cociente A/G	1,07
Glucosa	88 mg/dl	Albúmina	51,80%
Bilirrubina total	0,9 mg/dl	Globulina	48,20%
GOT	50 UI/L	ALfa 1	6,08%
GPT	12 UI/L	Alfa 2	6,52%
CK	317 UI/L	Beta	19,47%
Fosfatasa alcalina	10 UI/L	Gamma	16,39%
Colesterol	322 mg/dl		
K+	4,6 mEq/L		



Fig. 6

Tabla III

<u>Hallazgo clínico</u>	<u>Polic Relativa</u>	<u>Polic. Vera</u>	<u>Polic. secundaria</u>	
			<u>Hipoxia</u>	<u>Enf. renal</u>
Vol. tot. hematíes	Normal	Aumentado	Aumentado	Aumentado
Vol. plasmático	Disminuido	Gen. normal	Norm. o menor	Variable
Rcto. leucocitos	Aumentado	Variable	Normal	Gen. normal
pO ₂ arterial	Normal	Normal	Disminuido	Normal
Nivel de EP	Normal	Disminuido o normal	Aumentado	Aumentado

Nivel de Eritropoyetina

El método empleado por el laboratorio al que se remitió la muestra fue Enzimoimmunoanálisis.

En este caso, no habiendo podido obtener ningún estudio previo de los valores normales de EP en el perro en ninguna de las obras consultadas, se decidió hacer una determinación de EP al paciente, simultáneamente con otro perro sano como referencia.

El límite inferior de sensibilidad de la técnica utilizada es de 4 mU/ml.

En el perro problema se hizo una determinación del nivel de EP antes y después de una sangría en la que se extrajeron 400 cc de sangre. A continuación se muestran los resultados:

Nivel de EP sérica

- Paciente antes de la sangría..... < 4 mU/ml
- Paciente después de la sangría..... < 4 mU/ml
- Perro sano de referencia..... 4 mU/ml

Valoración de médula ósea

Se obtuvieron varias muestras de médula ósea por punción de la articulación costochondral.

El estudio histopatológico de los frotis de MO nos facilitó el siguiente cuadro lesional:

- Celularidad: normal o discretamente elevada.
- Maduración de las diferentes líneas celulares: Se observa una maduración normal en las distintas series hematopoyéticas.
- Cociente M/E: Sobre un recuento total de 500 células, se observa que la relación de elementos mieloides a eritroides es de 1:1.
- Número de megacariocitos y megacarioblastos: Normal, 0,5%.
- Presencia de elementos parasitarios o de células neoplásicas: Negativo.

En la Policitemia Vera humana la médula ósea, estudiada por aspiración, en la biopsia demuestra un cuadro hipercelular de panielosis, destacando un incremento de eritroblastos y megacariocitos.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico nos basamos en la tabla III⁽¹²⁾, que resume los hallazgos hematológicos encontrados en los diversos tipos de Poliglobulias.

Para el cálculo del volumen total de células rojas hay que recurrir a diversos métodos de marcaje de un número conocido de glóbulos rojos con isótopos radiactivos. Uno de ellos es el hierro radiactivo Fe⁵⁵ y Fe⁵⁹, que se

administra al animal durante varias semanas para que se una a la molécula de hemoglobina de los hematíes neoformados. La sangre del donante se inyecta, ya marcada, al animal problema, y el volumen total de células rojas se determina midiendo la dilución de eritrocitos marcados, después de un tiempo suficiente que les permita la mezcla homogénea en el torrente sanguíneo.

Otros métodos son el del Fósforo radiactivo P^{32} , y el Cromo radiactivo, Cr^{51} . En estas técnicas se marca, in vitro, una muestra de sangre del animal a estudiar. Es más fiable el uso de Cr^{51} como radioisótopo marcador⁽¹³⁾.

Desgraciadamente, estas son técnicas que en nuestro entorno aún quedan lejos de las posibilidades diagnósticas de los veterinarios clínicos.

Descartamos la posibilidad de una Policitemia relativa o por reducción del volumen plasmático al observar una concentración de prótidos totales de 6,6 gr/dl con un hematocrito del 82%. El estudio del proteinograma muestra un cociente A/G adecuado, mostrando que la concentración de las proteínas plasmáticas no se debe a una disminución de la albúmina compensada con un aumento de las fracciones globulínicas ni viceversa.

Tampoco se encuentra elevada la concentración de urea en sangre.

La baja densidad de la orina era difícilmente compatible con un estado de deshidratación, cuando el pliegue cutáneo se recuperaba mostrando una perfecta elasticidad.

El grado de saturación de oxígeno de la sangre arterial estaba dentro de los límites normales, eliminando así la posibilidad de tratarse de una Policitemia secundaria por hipoxia. Asimismo, queda excluida la posibilidad de una Policitemia secundaria de origen renal por hallarnos con bajos niveles de EP.

La baja densidad de la orina la asociamos a la discreta Polidipsia/poliuria debida a la excesiva viscosidad de la sangre, que deprime la liberación de Hormona Antidiurética (HAD), como mecanismo compensador que intenta aumentar el volumen del líquido del espacio intravascular para reducir la viscosidad sanguínea. En este caso la poliuria es secundaria a la polidipsia.

Como diagnóstico sólo nos queda la posibilidad de que nos hallemos ante una Policitemia Rubra Vera.

Tratamiento

La terapia está dirigida a reducir la masa de células rojas. Esto se puede lograr mediante flebotomías periódicas o mediante la supresión de la producción de eritrocitos por la médula ósea a través de agentes citorreductores tales como el Fósforo radiactivo P^{32} , mostazas nitrogenadas o hidroxiurea⁽¹⁴⁾.

Entre las desventajas de los citorreductores está el hecho de que pueden provocar peligrosas leucopenias y trombocitopenias, obligando a un control periódico del hemograma.

El volumen de sangre debe ser reducido tan rápidamente como la condición física del paciente lo permita.

Normalmente se extraen 10 ml por kg de peso corporal en días alternos, hasta lograr que el valor hematocrito quede dentro de los límites normales.

La rápida reducción del volumen sanguíneo puede evitar serias crisis hemorrágicas y tromboembólicas.

La sangre se ha de examinar a intervalos frecuentes una vez que se ha obtenido la normalización del hematocrito y establecer la frecuencia de flebotomías.

La terapia mielosupresora debe ser considerada si el recuento de plaquetas se aproxima a $1 \times 10^6/\text{mm}^3$, o si los hematíes se producen a tal rapidez que la flebotomía se necesite a intervalos menores de 2 meses. También si se observa esplenomegalia u otra evidencia de una enfermedad mieloproliferativa progresiva⁽¹⁵⁾.

En el caso que nos ocupa el tratamiento elegido fue el de efectuar flebotomías periódicas y seguir su evolución.

Desde su ingreso en la clínica, al perro se le extrajeron 400 cc de sangre en el 2º día y posteriormente, 300 cc cada 2 o 3 días. Simultáneamente se le perfundía una cantidad igual de solución salina fisiológica. La extracción se efectuaba mediante venopunción de la vena yugular, y la infusión de solución salina en la vena cefálica.

El volumen total de sangre extraída durante los 19 días que duró su ingreso fue de 1.900 cc. En la página siguiente se muestra el panel de hemogramas realizados durante el ingreso y posterior seguimiento del caso. Los valores que aparecen en cada fecha, corresponden a hemogramas realizados antes de cada flebotomía.

Al final de su estancia se sometió al animal a ejercicio físico intenso, no presentando signos neurológicos ni de cansancio anormal después de correr por espacio de unos veinte minutos. El color de las mucosas era normal (Fig. 6).

Desde Junio de 1988 se continuó con extracciones de sangre cada dos meses, siempre encontrándonos con hematocritos del orden del 75 al 80% en cada ocasión, razón por la cual se decidió iniciar el tratamiento con citorreductores.

El 3 de Febrero 1989 comenzó la administración de *Busulfan* a razón de 2 mg/día durante 15 días seguidos y luego continuar la misma dosis en días alternos. Se partió de un hematocrito del 76%. En fecha 17 de Marzo el hematocrito del perro se encontraba en un 66%, con un estado general del animal bueno. Los recuentos leucocitarios y de plaquetas no mostraban ninguna desviación anormal.

Discusión

Aunque existe una limitación actual para el diagnóstico exacto de la PRV, como es el caso de la determinación de volumen total eritrocitario mediante la utiliza-

ción de isótopos radiactivos, la determinación del nivel de EP sérica y la medida de la tensión de O_2 arterial nos elimina posibles causas de Policitemias secundarias.

El hallazgo de una médula ósea con una actividad de normal a ligeramente aumentada alimenta la posibilidad de que el aumento en la producción de hematíes se deba a una Eritropoyesis de origen extramedular, quizá de origen hepático o esplénico, en los que hubiera quedado una actividad eritropoyética residual, similar a la que poseían en la vida fetal del animal.

La respuesta del animal a las extracciones de sangre fue rápida y sin complicaciones, y la evolución del paciente en el tiempo muestra una tasa de reposición de hematíes rápida; sin mostrar el animal ningún signo patológico, haciendo una vida absolutamente normal.

No sabemos las expectativas de vida para este caso clínico. Aunque en la literatura consultada se considera de 2 a 4 años la posibilidad de supervivencia, bien es verdad que son muy escasas las comunicaciones sobre la Policitemia Rubra Vera.

Bibliografía

1. Benjamin M. M.: Outline of Veterinary Clinical Pathology, 3.^a edición. The Iowa State University Press, 1978: 146-148.
2. Groulade, P. and Guelfi, J. F.: Atlas D'hematologie et De Cytologie du chien et du Chat CNVSPA, 1983: 26.
3. Harvey, J. W.: Myeloproliferative Disorders in Dogs and Cats Vet. Cli. North Am. 11:2 Clinical Hematology Saunders, 1981: 371-372.
4. Schall, W. D. and Perman, V.: Diseases of the Red Blood Cells in Ettinger: Textbook of Veterinary Internal Medicine W. B. Saunders Co., 1.^a edición, 1975: 1.609.
5. Schalm, O. W.; Jain, N. C. and Carrol, E. J.: Hematología Veterinaria, 1.^a edición en español, 1981: 382.
6. Coles, E. H.: Veterinary Clinical Pathology IV edition. Saunders Co., 1986: 11.
7. Schalm, O. W.; Jain, N. C. and Carrol, E. J.: Hematología Veterinaria, 1.^a edición en español, 1981: 383.
8. Schalm, O. W.; Jain, N. C. and Carrol, E. J.: Hematología Veterinaria, 1.^a edición en español, 1981: 385 y 435.
9. Young, K. M.: Myeloproliferative Disorders Vet. Cli. North Am. 15:4 Canine Hematopoietic Tumors, Saunders, 1985: 773-774.
10. Giger, U. R. S. and Gorman, N. T.: Oncologic Emergencies in King: Current Veterinary Therapy ix edition, Saunders, 1986: 456.
11. Bentinck-Smith, J.: A Roster of Normal Values for Dogs and Cats in Kirk: Current Veterinary Therapy ix edition, Saunders, 1986: 1.268.
12. Benjamin, M. M.: Outline of Veterinary Clinical Pathology, 3.^a edición. The Iowa State University Press, 1978: 149.
13. Schalm, O. W.; Jain, N. C. and Carrol, E. J.: Hematología Veterinaria, 1.^a edición en español, 1981: 3-4.
14. Young, K. M.: Myeloproliferative Disorders, Vet. Cli. North Am. 15:4 Canine Hematopoietic Tumors, Saunders, 1985: 774.
15. Harvey, J. W.: Myeloproliferative Disorders in Dogs and Cats, Vet. Cli. North Am. 11: 2 Clinical Hematology, Saunders, 1981: 374-375.